

Een fase 3, multicenter, lange-termijn extensie studie om de lange-termijn veiligheid en werkzaamheid van upadacitinib (ABT-494) te evalueren in proefpersonen met colitis ulcerosa.

Gepubliceerd: 22-08-2016 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505699-31-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het evalueren van de lange-termijn veiligheid en werkzaamheid van upadacitinib.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54675

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M14-533

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

chronische dikke darmontsteking, colitis ulcerosa

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie B.V.

Overige ondersteuning: AbbVie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ABT-494, Colitits Ulcerosa, Lange-termijn Extensie, upadacitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst van de studie is het evalueren van de lange-termijn veiligheid en verdraagbaarheid van upadacitinib door de beoordeling van incidentie van door de behandeling optredende adverse events, veranderingen in vitale functies, resultaten van lichamelijk onderzoek en klinische laboratorium-data.

Secundaire uitkomstmaten

De klinische remissie of respons zal worden geëvalueerd met behulp van het Mayo Scoring System for Assessment of Ulcerative Colitis Activity (Full Mayo score), Adapted Mayo score (Full Mayo score zonder Physician's Global Assessment), of Partial Mayo score (Full Mayo score zonder endoscopic subscore).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colitis ulcerosa is een chronische, terugkerende ontstekingsziekte van de dikke darm, gekarakteriseerd door ontsteking en verzwering van voornamelijk de mucosale en incidenteel de submucosale laag van de darm. Typische klinische symptomen zijn bloedige diarree, aandrang tot ontlasting en tenesmus. De meest ernstige manifestaties van colitis ulcerosa in de darm zijn toxisch megacolon en perforatie. Patiënten met colitis ulcerosa hebben een verhoogd risico op dikke darmkanker en dit risico neemt toe met de duur van de ziekte evenals het

gedeelte van de darm aangetast door de ziekte. Het doel van medische behandeling van colitis ulcerosa is het onder controle houden van de ontsteking en het verminderen van de symptomen. Beschikbare farmaceutische therapieën zijn beperkt, verminderen het ontstekingsproces niet altijd compleet, en kunnen aanzienlijke bijwerkingen hebben. Therapieën voor mild tot gematigd actieve colitis ulcerosa zijn onder andere 5-aminosalicylzuur-derivaten en immuunsuppressoren. Corticosteroïden worden gebruikt in patiënten met ernstigere symptomen, maar zijn niet bruikbaar voor therapie op de langere termijn. De frequentie en ernst van de toxiciteit van corticosteroïden zijn significant, en het betreft bijvoorbeeld infecties, emotionele en psychiatrische verstoringen, huidaandoeningen, en osteoporose. Patiënten met gemiddelde tot ernstige symptomen kunnen tot op zekere hoogte baat hebben bij immunomodulatoire middelen, echter, de bruikbaarheid van deze middelen is beperkt als inductietherapie omdat de effecten langzaam op gang komen (3 tot 6 maanden) en als onderhoudstherapie vanwege bijwerkingen, zoals onderdrukking van het beenmerg, infecties, hepatotoxiciteit, pancreatitis, en kwaadaardigheden. Ook biologische middelen die zich richten op specifieke immunologische signaalroutes, zoals anti-tumor necrosis factor (TNF) middelen, zijn geëvalueerd op basis van het therapeutisch effect in de behandeling van patiënten met colitis ulcerosa. Anti-TNF therapieën zijn een effectieve behandeling voor patiënten die steroïd-refractair of steroïd-afhankelijk zijn, die inadequaat reageren op thiopurine, of die intolerant zijn voor deze medicaties. Potentiële risico's van anti-TNF therapieën zijn onder andere reacties op de plaats van infusie of injectie, ernstige infecties, lymfomen, hartfalen, Lupussyndroom, en demyelinisering. Ondanks de positieve resultaten die zijn bereikt met de beschikbare biologische middelen, wordt in slechts 17%-45% van de patiënten die deze middelen ontvangt klinische remissie bereikt. Om deze reden blijft er een duidelijke medische behoefte aan nieuwe therapeutische opties voor de behandeling van colitis ulcerosa bij patiënten met een inadequate respons op, of een intolerantie voor conventionele en biologische therapieën. Janus kinases of JAKs horen bij een familie van intracellulaire tyrosinekinases, die in communicatieprocessen tussen cytokinereceptoren als dimeren functioneren. JAKs spelen een essentiële rol in zowel het aangeboren als het adaptieve immuunsysteem, waardoor ze een interessant doelwit zijn voor de behandeling van inflammatoire ziekten. Het richten op de Janus Activated Kinase- (JAK) signaalroutes voor auto-immuunziekten, zoals reumatoïde artritis (RA), de ziekte van Crohn, en colitis ulcerosa, wordt ondersteund door de betrokkenheid van verschillende pro-inflammatoire cytokines die signalen transduceren via JAK signaalroutes in de pathogenese van deze immuun-gerelateerde aandoeningen. Upadacitinib is een nieuwe selectieve JAK1-remmer. JAK1-remming blokkeert de signalering van veel belangrijke ontstekingsbevorderende cytokinen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505699-31-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het evalueren van de lange-termijn veiligheid en werkzaamheid van upadacitinib.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, multicenter, langetermijn- extensie (LTE)-studie bestaande uit een 288-weken follow up periode (met de optie van voortgezette behandeling afhankelijk van landspecifieke wettelijke goedkeuring en lokale vereisten), opgezet om de lange-termijn veiligheid en werkzaamheid van upadacitinib te evalueren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen ontvangen upadacitinibtabletten (oraal) eenmaal daags tot het einde van het onderzoek of tot vroegtijdige beëindiging.

Inschatting van belasting en risico

Upadacitinib is een nieuwe JAK1-selectieve remmer met minimaal remmingseffect op JAK2 en JAK3, waarmee mogelijk sommige zorgen met betrekking tot de veiligheid van niet-selectieve JAK-remming, waarvan gedacht wordt dat ze gemedieerd worden door de remming van JAK2 en JAK3 signaalroutes, worden geminimaliseerd. Upadacitinib is getest in twee studies met RA patiënten. Upadacitinib werd over het algemeen goed getolereerd en de typen bijwerkingen en de frequentie van de bijwerkingen waren typisch voor patiënten behandeld met traditionele RA medicaties. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren: hoofdpijn, bovenste luchtweg infectie, verkoudheid, rugpijn, diarree, en hoesten. Dit fase 3 open-label extensie-onderzoek, M14-533, zal de lange-termijn veiligheid en werkzaamheid van upadacitinib evalueren in proefpersonen met colitis ulcerosa die deel hebben genomen aan het M14-234- of het M14-675-onderzoek. De mogelijke klinische verbetering weegt op tegen de bovengenoemde risico's en de beperkte additionele onderzoeksactiviteiten verspreid over een periode van 288 weken (ziekenhuisbezoeken, bloedafnames, vragenlijsten en een medicatiedagboek). Bovendien worden proefpersonen nauwlettend gecontroleerd met betrekking tot mogelijke bijwerkingen waarvan de relatie met het onderzoeksmiddel zal worden beoordeeld door de onderzoeker en deze zullen worden gedocumenteerd en geanalyseerd.

Contactpersonen

Publiek

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
NL

Wetenschappelijk

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Proefpersoon heeft geen respons vertoond aan het einde van de inductieperiode (Week 8) in het M14-234 onderzoek (subonderzoek 1), heeft een verlies van respons gehad tijdens de onderhoudsperiode van het M14-234 onderzoek (subonderzoek 3), of heeft het M14-234 onderzoek succesvol afgerond.

Tijdens de COVID-19-pandemie, voor proefpersonen met een missende endoscopie door de COVID-19 pandemie in M14-234 substudie 2, 3 en M14-675, de volgende proefpersonen kunnen worden geïncludeerd als aan de onderstaande criteria is voldaan:

* Proefpersonen die klinische respons bereikten, gedefinieerd door Partial Adapted Mayo Score in week 8 van M14-234 substudie 2 en M14-675

* Proefpersonen die klinische respons bereikten, gedefinieerd door Partial Adapted Mayo Score in week 16 in de verlengde behandelings periode van studies M14-234 sbustudie 2 en M14-675

Opmerking: als de endoscopie ontbreekt in week 8 maar wel kan worden uitgevoerd

in week 16, dan moet de Week 16 endoscopie worden uitgevoerd. Echter de status van klinische respons zal worden bepaald door Partial Adapted Mayo Score en klinische responders kunnen deelnemen aan onderzoek M14-533 Cohort 1.

* Personen die de 52 weken durende behandeling in M14-234 substudie 3 als de onderzoeker van mening is dat het veilig is om door te gaan op basis van telefonisch / video oproep, medische geschiedenis van patiënt en bevindingen van de laatste endoscopie.

2. Vrouwen die zwanger kunnen worden (zie sectie 5.2.4 van het protocol) moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij de week 0 visite.

3. Als proefpersoon vrouwelijk is, moet de proefpersoon voldoen aan de Contraceptie criteria

4. Proefpersoon moet zijn beoordeeld als verkerende in een goede gezondheid zoals vastgesteld door de hoofdonderzoeker, gebaseerd op klinische evaluaties uitgevoerd tijdens het voorafgaande onderzoeken.

5. Proefpersoon moet in staat en bereid zijn om geschreven geïnformeerde toestemming te geven en om te voldoen aan de vereisten zoals vastgelegd in het studieprotocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersoon wordt om enige reden door de onderzoeker niet geschikt geacht als kandidaat.

2. Vrouwelijke proefpersonen met een positieve zwangerschapstest op Baseline (laatste visite van voorgaande studies), of die overwegen om zwanger te worden tijdens de studie en binnen 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie.

3. Bekende overgevoeligheid voor upadacitinib of zijn hulpstoffen of bijwerkingen gehad tijdens de voorgaande studies dat naar het oordeel van de onderzoeker de deelnemer ongeschikt maakt voor dit onderzoek.

4. Proefpersonen met een actieve of terugkerende infectie, die volgens de onderzoeker de proefpersoon een ongeschikte kandidaat maakt voor de studie. Proefpersonen die worden behandeld voor hun voortdurende infecties kunnen worden geïnccludeerd, maar kunnen GEEN onderzoeksmiddel ontvangen totdat de infectie succesvol behandeld is.

5. Recent bewijs van actieve tuberculose; Recent bewijs van latente tuberculose en om welke reden dan ook dat de proefpersoon de volledige behandeling met TBC profylaxe niet kan volgen.

6. Proefpersonen met een lastig te controleren medische aandoening, zoals ongecontroleerde diabetes, instabiele ischemische hartziekte, matig of ernstig congestief hartfalen, recente cerebrovasculaire incidenten en iedere andere aandoening die, volgens de onderzoeker of sponsor, de proefpersoon aan risico's blootstelt bij deelname aan het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	06-06-2017
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Upadacitinib
Generieke naam:	nvt

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	31-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	03-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum:

18-10-2023

Soort:

Amendement

Toetsingscommissie:

MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2023-505699-31-00
EudraCT	EUCTR2016-000674-38-NL
CCMO	NL58325.018.16